

УДК: 616.716.8 – 007.61:575.113:502

К.В. Стороженко

## РОЛЬ ГЕНІВ І НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА В РОЗВИТКУ ПРОГЕНІЧНИХ ФОРМ ПРИКУСУ (ОГЛЯД)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Розвиток зубощелепного апарату, як і розвиток інших органів людини, відбувається під впливом двох основних груп факторів: внутрішніх (генотип) – цей фактор прагне реалізувати закладену в ньому програму розвитку органа з можливо меншою кількістю відхилень, залежних від різних сторонніх впливів; та зовнішніх факторів – фізіологічних і патогенних. Дія цих факторів спрямована на зміну органа, що росте відповідно до зовнішніх умов. Дія фізіологічних факторів має корегуючий, направляючий характер, а дія патогенних – деформуючий, руйнівний. Взаємодія цих двох груп факторів визначає остаточний результат – фенотип (форму і структуру конкретного органа або системи) [1-3].

Генетичні й екологічні фактори відіграють важливу роль у етіології прикусу, тоді як остаточний фенотиповий прояв – це результат впливу обох цих факторів, незаперечним доказом тому є генетичний вплив на більшість стоматологічних та оклюзійних варіацій [4].

Об'єднання в одну групу фізіологічних і патогенних факторів пов'язано з тим, що чіткої межі між ними найчастіше не буває. Залежно від індивідуальної чутливості до конкретного фактора, а також від його кількісної характеристики (концентрації, терміну експозиції та ін.) фізіологічна його роль може трансформуватися в патогенну. Групу зовнішніх факторів, здатних здійснювати фізіологічний чи патологічний вплив на процес розвитку зубощелепного апарату, можна представити таким чином: функціональні фактори (міофункціональна патологія м'язів щелепно-лицевої ділянки); вплив різних захворювань (рахіт та ін.); екологічні та зовнішні впливи. Майже завжди діють кілька факторів, які взаємозумовлюють один одного і, таким чином, пов'язані в єдиний патогенетичний ланцюг. Типові аномалії прикусу – характерний приклад взаємодії чинників спадковості та впливу факторів зовнішнього середовища [5; 1; 2; 6].

У цьому плані наочним прикладом можуть слугувати прогенічні форми прикусу, які з точки зору виникнення поділяються на набуті та вроджені. Останні підрозділяються на спадкові та неспадкові. Майже 17-21% усіх зареєстрованих аномалій щелепного комплексу належать до генетично зумовлених, а інші можна вважати набутими [7]. Спадкові аномалії прикусу спостерігаються в ряді поколінь, при цьому «передається» повний або частковий симптомокомплекс характерних ознак. Вроджені неспадкові прогенії, на думку багатьох учених, виникають унаслідок впливу механічних факторів, зокрема в ембріональний період розви-

тку, ненормального положення плоду, під час пологів, при токсоплазмозі тощо.

За даними У.Р. Проффіта (2006), тільки одна третина (35%) населення США має нормальну оклюзію, а дві третини страждають від різного роду аномалій оклюзії. Лише незначна кількість (5%) із них може бути внесена до специфічних відомих причин їх розвитку. Уся інша частина аномалій є результатом складної та недостатньо вивченої комбінації вроджених і зовнішніх впливів. Автор виділяє три основні етіологічні фактори у виникненні аномалій оклюзії, а саме: специфічні причини, генетичні фактори і фактори навколишнього середовища. До специфічних причин аномалій оклюзії він відносить порушення ембріонального розвитку, порушення скелетного росту, м'язові дисфункції, порушення розвитку зубів (аномалії кількості зубів – адентія та надкомплектні зуби, аномалія форми зубів, аномалії положення зачатка зуба – ектопія, а також ранню втрату тимчасових зубів, травматичне зміщення зубів).

Для встановлення ролі спадкових факторів застосовують низку методів генетичного аналізу: генеалогічний, близнюковий, популяційно-статистичний. Запропоновані різноманітні моделі успадкування: аутосомно-домінантні з неповною пенетрантністю, прості рецесивні, які варіюють із різною пенетрантністю в різних расових групах населення. Ще в одних із перших досліджень із застосуванням генеалогічного методу при обстеженні сім'ї від четвертого до шостого покоління Korkhaus (1930) довів, що прогенія (прогенічний прикус на тлі нижньої макрорнатії) спадково зумовлена і передається за домінантним типом. Chr. Schulzeet, W. Wiese (1965) також дійшли висновку, що нижньощелепний прогнатизм, який призводить до прогенічного прикусу, передається як домінантна ознака з 70% пенетрантністю. Деякі клініцисти вважають, що ця аномалія оклюзії може успадковуватися і за рецесивним типом. Ознаки обличчя, підкреслює Л.П. Григор'єва (1992), бувають схожими в дітей та їхніх батьків. Схожими можуть бути не тільки тип обличчя, а й вид прикусу. Спадкувано передачу аномалій прикусу встановити досить складно, оскільки родичі хворих дітей нерідко бувають здоровими, проте є носіями патологічного гена. При домінантному типі успадкування ознаки відбувається передача її з покоління в покоління. При рецесивному типі успадкування ця ознака трапляється не в кожному поколінні, але може спостерігатися в сибсів – родичів (рідних і двоюрідних братів та сестер). Сімейні дослідження прогнатизму НЩ підтверджують спадковість у етіології цього захворювання [11].

Характеризуючи генетичні фактори, У.Р. Проффіт (2006) указує на те, що сильний вплив спадковості на риси обличчя видно з першого погляду – легко впізнати схожість рис обличчя (носа, щелеп, навіть посмішки) батьків у дітей. Очевидно, що певні типи аномалій прикусу є родинними. Найкращим із відомих прикладів слугує щелепа Габсбургів – прогнатія нижньої щелепи в германської королівської династії. Аномалія оклюзії може розвинути внаслідок спадкових характеристик двома можливими шляхами. По-перше, це успадкована диспропорція в розмірах зубів і щелеп, що призводить до скупчення зубів або появи діастем (трем). По-друге, успадкована диспропорція розмірів або форми верхньої та нижньої щелеп, внаслідок якої виникають неправильні оклюзійні співвідношення. Чим більш незалежно визначаються ці характеристики, тим вища ймовірність успадкування цих ознак.

Найважливішими щелепно-лицевими параметрами, що визначають оклюзію (прикус), є розміри верхньої та нижньої (гілки і тіла) щелеп, форма зубних рядів, первинна адентія та ротація зубів. Усі ці параметри впливають на формування оклюзії і всі вони мають генетичну основу. Є два варіанти, при яких схильність або причина аномалії оклюзії може бути зумовлена спадковими факторами. Один із них – спадкова диспропорційність розмірів зубів і щелеп, що призводить до скупченості зубів або трем. Другий фактор – успадковування неправильного положення, форми і розмірів нижньої та верхньої щелеп. Ці ознаки тільки в деяких випадках контролюються одним геном, найчастіше вони є полігенними, на які впливають фактори навколишнього середовища [12].

Одні з перших генетичних досліджень аномалій оклюзії за допомогою близнюкового методу проводив А. Lunstromme в 1948 році. Проведений автором аналіз специфічних щелепно-лицевих параметрів близнюків дозволив зробити висновок, що спадковість відіграє значну роль у формуванні таких параметрів: розміру зубів, ширини і довжини зубних рядів, висоти піднебіння, скупченості, трем та діастем, а також глибини різцевого перекриття.

B.S. Kraus et al. (1959) провели аналіз цефалометричних параметрів трійнят. Автори оцінювали профіль обличчя та склепіння черепа, форму черепа, основу черепа і лицеві параметри – верхню та нижню частини обличчя і верхньо-нижньощелепні взаємовідношення. Окрім того, вони оцінювали 17 індивідуальних параметрів окремих кісток, зокрема задню межу нижньої щелепи. Автори встановили, що морфологія окремих кісток знаходиться в строгій генетичній залежності, тоді як у формуванні гармонії черепно-лицевого скелета провідну роль відіграють фактори навколишнього середовища. Ці спостереження певною мірою пояснюють значні відмінності, які іноді спостерігаються у формі обличчя однояйцевих близнюків, підкреслюючи роль навколишнього середовища.

О.В. Лобзин (1968), вивчаючи особливості прикусу близнюків у зв'язку з функціональною асиметрією організму обстежив 120 пар близнюків і встановив характерні особливості. Прорізування зубів у них іноді відбувається в однакові терміни, але на протилежних боках щелеп – за дзеркальним відображенням. Прикус близнюків має низку особливостей, які не спостерігаються в дітей – не близнюків у тій самій сім'ї. Ці особливості, на думку автора, є проявом спадковості, ідентичних умов у внутрішньоутробний період розвитку, а також еквівалентним впливом факторів навколишнього середовища в постнатальний період. Із 88 обстежених однояйцевих близнюків відхилення від норми в зубощелепній системі виявлено в 67 (76,1%). Серед 152 однояйцевих близнюків аномалії виявлені у 88 (57,89%) осіб. Аномалії прикусу серед обстежених близнюків спостерігались у 40 (16,6%), у тому числі в 16 однояйцевих (18,1%) та у 24 різнояйцевих близнюків (15,7%). T.J. Bouchard, D.T. Lukken, M. Megue (1990) указують на те, що подвійний підхід у розподілі ефектів природи і спадковості передбачає порівняння монозиготних і дизиготних пар близнюків, які віддзеркалюють екологічні фактори, тоді як відмінності між дизиготними парами складаються з обох генетичних і екологічних факторів.

Таким чином, результати популяційних досліджень указують, що на неправильний прикус «Класу III» значно впливають як генетичні фактори, так і фактори навколишнього середовища, що свідчить про полігенну або багатфакторну спадковість. Генетичний аналіз сімей із фенотипом «Класу III» підтверджує гіпотезу про полігенну спадковість. Зокрема, S.F. Litton et al. (1970), досліджуючи сім'ї 51 пробанда з прикусом «Класу III», виявили, що приблизно 13% братів і сестер пробанда демонстрували цю рису. Крім того, наявна висока поширеність цієї аномалії прикусу в сім'ях хворих на скелетний прикус «Класу III», які підлягали лікуванню ортогнатичною хірургією [17]. Ще одним свідченням полігенного успадкування можуть слугувати дослідження близнюків, проведені С. Schulze, W. Weise (1965), про що згадувалося вище. Наведені приклади досліджень із сім'ями і з близнюками є доказом того, що полігенний режим успадкування є основною причиною виникнення прикусу «Класу III».

Разом із тим, моногенну модель фахівці також виявляли, про що свідчать дані обстеження знатних європейських сімей, які мали цей фенотип. На відміну від полігенного успадкування, моногенна спадковість є результатом наявності одного мутантного гена та має менделівський тип успадкування. G. Wolff et al. (1993) провели аналіз 13 європейських дворянських сімей, який показав наявність у них нижньощелепного прогнатизму, і виявили, що цей фенотип визначається одним аутосомно-домінантним геном.

El-Gheriani A.A. et al. (2003) дійшли також аналогічного висновку після аналізу сімей 37 лівійських пацієнтів із прогнатизмом нижньої щелепи. Дослідження 2562 осіб із 55 сімей, проведене

R.M. Cruz et al. (2008), показало, що один головний ген впливає на ураження нижньої щелепи прогнатизмом і демонструє менделівську спадковість, але екологічні фактори, як зазначають автори, також незаперечно впливають на схильність до захворювання.

А.М. Зволінська - одна з перших ортодонтів в Україні, яка застосувала генеалогічний метод для вивчення ролі набутих і вроджених факторів у розвитку прогенічних форм прикусу (1978). Автором вивчалися клініка, етіологія, патогенез, спадкова схильність до прогенії у 228 хворих, які були розподілені на три групи: I група – 103 хворих – практично здорових, які мали прогенічний прикус; II група – 106 хворих на хворобу Дауна та III група – 19 хворих з акромегалією. Хворі були віком від 2 до 54 років. В усіх групах превалювали особи жіночої статі. Генеалогічний метод був використаний у 16 пробандів із прогенічним прикусом. Аналіз родоводів засвідчив, що спадкові форми прогенії передаються здебільшого за аутосомно-домінантним типом, рідше – за аутосомно-рецесивним і бувають однаково часто в осіб жіночої та чоловічої статі. Характерними для цієї аномалії прикусу виявилися неповна пенетрантність і різноманітна експресивність патологічного гена, що зумовлює клінічний поліморфізм даної патології. У розвитку набутих прогеній, як зауважує автор, вирішальна роль належить екзогенним факторам, а саме: шкідливим звичкам (18%), ротомову диханню (17%), травмам щелепно-лицевої ділянки (9%), ретенції й адентії верхніх латеральних різців та іклів (по 6,5%), ранній втраті верхніх фронтальних тимчасових зубів (8%) та їх пізньому прорізуванню (10%) та ін. Суттєва роль у виникненні набутих і вроджених прогеній належить макроглосії. При хворобі Дауна вона складає  $72 \pm 6,4\%$ , при акромегалії –  $94,5 \pm 2,7\%$ , а в групі хворих без ендокринної патології –  $14,1 \pm 3,9\%$ . На підставі проведених досліджень автор виділяє дві клінічні форми прогенії – істинну (справжню), яка була встановлена в  $36 \pm 5\%$ , і хибну прогенію, яка складала  $64 \pm 5\%$ . У свою чергу, виходячи з особливостей етіології та механізму розвитку, істинну (справжню) прогенію вона, як і професор С.І. Криштаб (1975), поділяє на пресорну і спадкову.

А.І. Мірза, А.М. Зволінська, А.В. Коблянська (2004) з метою вивчення особливостей перебігу спадково зумовлених і набутих форм мезіального прикусу обстежили 209 родичів 16 пробандів із даною аномалією (I група) та 127 родичів 12 пробандів з поодинокими її випадками, тобто необтяжених (II група). Вік пробандів становив від 2 до 21 року, а оглянутих родичів - від 12 до 65 років. Генеалогічному аналізу підлягали 16 родичів сімей із мезіальним прикусом та 26 – із піднебінним положенням верхніх фронтальних зубів. Серед 209 родичів пробандів виявлено 49 осіб, які мали прогенічні форми прикусу (в 16 – мезіальний прикус, у 34 – піднебінне положення верхніх фронтальних зубів). Серед обстежених 42 пробандів у 16 спостерігався мезіальний прикус, а у 26 осіб –

піднебінне положення верхніх фронтальних зубів. На підставі проведених досліджень авторам вдалося довести наявність значущіших показників частоти захворювання дітей із мезіальним прикусом серед обтяжених цією аномалією сімей ( $28,2\%$ ), тоді як у сім'ях із поодинокими випадками частота становила  $10,9\%$ . Різниця між групами була суттєвою і достовірною ( $p > 0,01$ ). Розвиток мезіального прикусу, як стверджують дослідники, не залежить від модифікуючих факторів, пов'язаних зі статтю, тобто залежності спадкового обтяження в пробандів не встановлено.

Проведений авторами генеалогічний аналіз у обстежених сім'ях дозволив установити аутосомно-домінантний тип успадкування з неповною пенетрантністю і різноманітною експресивністю в більшості обстежених (13 сімей). Разом із тим, серед обстежених 16 сімей у трьох сім'ях простежувався аутосомно-рецесивний тип успадкування, що вказує на появу хворих дітей у здорових батьків, наявність короткої дистанції подружжя (з одного району проживання), що свідчить про появу даної ознаки в гомозиготному стані. Автори не виявили різниці в клінічних проявах між аутосомно-домінантними й аутосомно-рецесивними типами успадкування [23].

F. Hue, R.W.K. Wong, A.B.M. Rabie (2010), провівши аналіз сучасних поглядів на генетичну етіологію прикусу «Класу III», підкреслюють, що ця аномалія передається спадково і має полігенний характер, але моногенний тип успадкування не відкидають. На думку авторів, це пояснюється тим, що скелетна морфологія щелепно-лицевого комплексу залежить від сприйнятливості генів, які беруть участь у взаємодії генотипу і середовища, яка відбивається у фенотипі «Класу III». Важливо розуміти, як зауважують R.J. Smith, H.L. Bailit (1977), що оцінку спадковості треба інтерпретувати з обережністю, оскільки вона належить тільки до населення, що вивчається в певний час, у тому числі під впливом певного навколишнього середовища.

Необхідно згадати також етнографічні та конституційні особливості прикусу. Ще Hoffendahl (1914), обстежуючи людей різних рас, довів, що прямий прикус – етнологічна особливість кельтів, ескімосів, маврів. Прямий прикус і мезогнатизм характерні для єгиптян, прогнатизм – для негроїдної та монголоїдної рас, а прогенічне співвідношення зубів із випнутим підборіддям - це етнографічна особливість прикусу племен фризів (південь Латинської Америки).

Поширеність аномалії прикусу «Класу III» серед кавказьких народів коливається від  $0,48\%$  до  $4\%$  [26], тоді як у населення Японії цей показник підвищується до  $10\%$ . Щодо населення китайського походження, то в них найчастіше превалює перехресний прикус, як у молочний, так і постійний періоди прикусу –  $4,9\%$  та  $8,1\%$  відповідно.

C.B. Staudt, S. Kiliaridis (2000) указують на те, що неправильний прикус «Класу III» клінічно неоднорідний і може бути пов'язаний із кількома комбінаціями скелетних і зубних морфологічних

варіантів. Приблизно 75% випадків прикусу «Класу III» у кавказців чоловічої статі мають скелетне походження і як наслідок вони мають нижньощелепний прогнатизм або макрогнатію.

Стоматологічні антропологи стверджують, що аномалії оклюзії трапляються рідше в чистих расових групах. Проте невідомо, чи пов'язано це з відсутністю статевих контактів із представниками інших народностей. Кровозмішення в людей може призвести до збільшення поширеності й аномалій оклюзії. Винятком може бути тільки той випадок, коли дитині від батьків передається домінуючий ген [22, 12].

Примітивні людські спільноти, в яких аномалії прикусу трапляються рідше, ніж у сучасному суспільстві, характеризуються генетичною ізоляцією та одноманітністю. Якщо кожний є носієм однієї і тієї ж генетичної інформації про розміри зубів та щелеп, то можливість успадкування дитиною протирічних характеристик виключається. Алелі, що призводять до порушень зубощелепної системи, будуть елімінуватися зі спільноти, якщо вони не несуть будь-яких інших переваг. Результат буде такий самий, як у примітивній спільноті, тобто майже кожний у групі матиме однакове співвідношення щелеп [8].

Однією з рис цивілізації, як зауважує У.Р. Проффіт, є концентрація великих груп людей в урбанізованих центрах, де є висока ймовірність шлюбів за межами однієї малої популяційної групи. Якщо би була можливість успадкування диспропорції функціональних компонентів обличчя і щелеп, то стало б можливим прогнозувати високу поширеність аномалій оклюзії та інших ортодонтичних проблем у популяціях урбаністичних центрів. Сполучені Штати, підтверджуючи свою роль «генетичного котла», мають найвищий відсоток аномалій оклюзії у світі. Ще в 1930-1940 рр. був зроблений висновок про те, що підвищення рівня панміксичності схрещування, яке відбулося в ході росту людської популяції, стало основним поясненням зростання числа аномалій прикусу в останнє сторіччя. Генетичні й екологічні фактори часто вважають незалежними з метою аналізу, проте на практиці навряд чи буває так. Три фактори, які необхідно при цьому розглядати: схрещування між партнерами за ознакою досліджуваного генотипу; навколишнє середовище – кореляція, коли розрізнення середовищ можливе; взаємодія генотип-середовище, в якій вплив навколишнього середовища на фенотип відрізняється залежно від генотипу [4].

У наш час проводяться численні молекулярно-генетичні дослідження з метою пошуку можливих генів-кандидатів, які залучені у формування прогенічних форм прикусу.

Результати аналізу генома зв'язку показали кілька хромосомних регіонів, які могли б містити гени схильності прикусу «Класу III». Т. Yamaguchi et al. (2005) першими визначили чутливість локусів хромосом 1p36, 6q25 і 19p13.2 у постраждалих родинних парах корейських і японських сімей. Нещодавно інше дослідження генома, яке було

здійснене в 4 латиноамериканських сім'ях із колумбійським походженням, показало п'ять можливих локусів, а саме: 1p22.1, 3q26.2, 11q22, 12q13.13 і 12q23 [29].

Регіон 1p36 містить позиційні гени-кандидати, які включають у себе гепарансульфатпротеоглікан 2 (HSPG2), матрилін 1, білок хрящового матриксу (MATN1) і лужної фосфатази (A1p1). Останнім часом повідомляється, що HSPG2 пов'язаний з утворенням хряща і черепно-лицевих аномалій, а MATN1 та A1p1 вважають маркерами для формування хряща і кістки [30].

В експериментальних дослідженнях черепно-лицевого росту в мишей локуси на мишачих хромосомах 10 і 11 були визначені такими, що відповідають за довжину нижньої щелепи і вони відповідають регіонам хромосом 12q21 і 2p13 людини, відповідно [31]. Цей порівняльний результат, як зауважують F. Xue et al. (2010), підтверджує гіпотезу про те, що регіони 12q23 і 12q13 мають відношення до черепно-лицевого розвитку і можуть бути пов'язані з фенотипом «Класу III». Гени-кандидати знаходяться в регіонах, які включають у себе гомеобоксний регіон (HOX3), IGF-1 і колаген, тип II, альфа-1 (Col2a1).

Вважають, що гени HOX відіграють ключову роль у черепно-лицевому розвитку [33]; доведено, що IGF-1 причетний до проліферативної активності виросткового хряща, а Col2a1 кодує колаген типу II у хрящі та має велике значення для черепно-лицевого росту [34].

Одним із важливих факторів, що впливає на формування черепно-лицевої морфології і функціонування якого може бути генетично зумовленим, є гормон росту (ГР). Як указують G.O. Ramires-Vanez et al. (2005), ГР є черепно-лицевим морфологічним визначальником, він відіграє важливу роль у рості та розвитку черепно-лицевого комплексу, безпосередньо беручи участь у моделюванні розмірів і кутових співвідношень щелепно-лицевих структур. Діти з дефіцитом або надмірною кількістю ГР, як повідомляють спеціалісти, проявляють унікальні черепно-лицеві конфігурації. ГР-терапія в дітей із низьким зростом призводить до характерних рис росту черепа [35]. Діти із синдромом Тернера, які отримують довгострокову ГР-терапію, проявляють збільшення росту черепно-лицевого скелета, особливо гілки нижньої щелепи [36], але не тіла НЩ і не тіла ВЩ, а також не довжини передньої черепної ямки.

Yoso Tomoyasu et al. (2011), оцінюючи взаємозв'язок між черепно-лицевою морфологією та P5611 варіантом у екзоні 10 гена РГР (рецептора гормону росту) в несиндромального населення Японії, також виявили тісний зв'язок поліморфного гена РГР (P561T, rs6184) з висотою гілки НЩ. Вивчаючи відношення між геном РГР і нижньощелепною морфологією в азіатських популяціях, автори підтвердили зв'язок між поліморфізмом P561T та C422F і висотою нижньої щелепи. Розглянувши алельні частоти з п'яти ОНП (однонуклеотидних поліморфізмів) серед 24 китайців, 24

афроамериканців, 24 європейських американців і 24 латиноамериканців, автори виявили, що алельні частоти суттєво розрізняються. Ця різниця свідчить про необхідність проведення незалежних досліджень асоціації РГР із черепно-лицевою морфологією в кожній етнічній групі.

Прогрес у молекулярній біології, як підкреслюють автори, дозволив розпізнати різноманітні гени, які беруть участь у рості нижньої щелепи. Велика кількість генів описані як ключові регулюючі фактори, що сприяють росту виростків (суглобних голівок) під дією механічного напруження, і ці гени можуть відігравати важливу роль у розвитку неправильного прикусу «Класу III». Останні генетичні дослідження з використанням аналізу зчеплення і асоціативні дослідження дозволили розширити спектр генів, які відповідають за формування прикусу «Класу III». Нещодавні наукові праці в цій галузі показали, що гени, які кодуєть специфічні фактори росту чи інші сигнальні молекули, беруть участь у рості суглобів під механічним напруженням. Ці гени, які включають у себе Indian hedgehog homolog (IHH), паратиреоїдний гормон (н-д: гормон PTHLH), інсуліноподібний фактор росту – 1 (IGF-1), фактор росту ендотелію судин (VEGE), і варіації рівнів їх експресії відіграють важливу роль у етіології неправильного прикусу «Класу III».

Полігенний характер успадкування зумовлює використання для пошуку нових генів-кандидатів сучасних молекулярно-генетичних технологій, зокрема – GWAS (Genome-Wide Association Study) повногеномний пошук асоціацій, що є новим і дуже потужним інструментом, який науковці починають використовувати для ідентифікації генетичного внеску у фенотип «Класу III» [6].

Таким чином, прикус «Класу III» є результатом кількох факторів, які взаємодіють під час морфогенного періоду розвитку нижньої щелепи, і можна буде регулювати деякі з цих факторів у дитинстві. На підставі цього передбачається краще розуміння генетичних змін, які певним чином призводять до фенотипу «Класу III», що потребує розробки нової стратегії профілактики цього стану. Такі підходи дозволять лікарю обрати ранні та своєчасні щелепно-лицеві й ортодонтичні методи лікування, спрямовані на запобігання розвитку аномального прикусу «Класу III». Тому подальші дослідження в цьому напрямі залишаються досить актуальними.

### Література

1. Григорьева Л.П. Этиология и патогенез аномалий прикуса у детей: методические указания. – Полтава, 1992. – 24 с.
2. Мак-Дональд Р.Е. Стоматология детей и подростков / Мак-Дональд Р.Е., Эйвери Д.Р. ; пер. с англ. под ред. проф. Т.В. Виноградовой.- М., 2003.- С. 94-154.
3. A Genetic Study of Class III Malocclusion / Litton S.F. [et al.] // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.- 1970;58:565-577.
4. Genetic Basis of Dental Disorders / Rishi Tyagi [et al.] //A Review, [Journal of Oral Health & Community Dentistry](#).- October, 2008;2(3):55-61.
5. Криштаб С.И. Аномалии нижней челюсти / С.И. Криштаб.- К.: Здоровье, 1975.- 102 с.
6. Xue F. Genes, Genetics and Class III Malocclusion / Xue F., R.W.K. Wong, A.B.M. Rabie // Orthod. Craniofac. Res.- 2010; 13: 69-74.
7. Skaloud F. Dilci funkeni nehylky orofacialni soustavy / F. Skaloud // Czechoslov. Stomat. – 1974.- Vol. 74, N5.- P. 335-339.
8. Проффит У.Р. Современная ортодонтия ; пер. с англ. под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Л.С. Персина. – М.: МЕДпресс-информ, 2006.- С. 16-17.
9. Korkhaus G. Antropologie and ogontologie studies of twins / G. Korkhaus // Int. J. Orthod. – 1930.- Vol. 16.- S. 640-647.
10. Schulze Chr. Zur Vererbung der Progenie / Schulze Chr., Wiese W. // Fortschritbe der Kieferthopädie. – 1965.- Bd. 26, №. 2.- S. 215-229.
11. Ellis E. Components of adult class 3 malocclusion / Ellis E., McNamara J.A. // J. Oral. and Maxillo. Facial. Surg.- 1984;42:295-305.
12. Дейвид Бикслер. Клиническая генетика в стоматологической практике : Стоматология детей и подростков / Дейвид Бикслер, Джеймс К. ; под ред. Ральфа Е. Мак-Дональда, Дейвида Р. Эйвери ; пер. с англ. под ред. проф. Т.В. Виноградовой.- М., 2003.- С. 94-115.
13. Lundstrom A. Tooth size and occlusion in twins. Stockholm, 1948, A.B. Falcrantz Boktryckeri. American Journal of Orthodontics, Vol. 35, Is. 11, Nov. 1949, P. 878-879.
14. Kraus B.S. Heredity and the craniofacial complex / Kraus B.S., Wise W.J., Frei R.A. // Am.J.Orthod. 45: 172-217, 1959.
15. Лобзин О.В. Особенности прикуса у близнецов в связи с функциональной асимметрией организма: дис. ... канд. мед.наук / О.В. Лобзин. – М., 1968. – 24 с.
16. Bouchard T.J. Source of human psychological differences: The Minnesota study of twins reared apart / Bouchard T.J., Lykken D.T., McGue M. // Science.- 1990; 250:223-28.
17. Watanabe M. Mandibular prognathism in Japanese families ascertained thorough orthognathicall threated patients / Watanabe M., Suda N., Ohyama K. // Am. J. Orthod Dentofacial Orthop. - 2005; 128: 466 – 70.
18. Schulze C., Wiese W. On the heredity of prognathism [Zur Vererbung der Porgenie] Fortschritte Der Kieferorthopadie, (1965).26(2), 213-229.
19. Wolff G. On the genetics of mandibular prognathism: analysis of large European noble families / Wolff G., Wienker T.F., Sander H. // J. Med. Genet.- 1993; 30: 112-6.
20. Segregation analysis of mandibular prognathism in Libya / El-Gheriani A.A., Maher B.S., El-Gheriani [et al.] // J. Dent. Res. - 2003; 82:523-7.
21. Major gene and multifactorial inheritance of mandibular prognathism /Cruz R.M., Krieger H., Ferreira R. [et al.] // Am. J. Med. Genet A.- 2008; 146:71-7.
22. Зволинская А.М. Приобретенные и врожденные факторы в развитии прогенических форм прикуса: дис. ... канд. мед.наук / А.М. Зволинская. –К., 1978.-28 с.



23. Мирза А.И. Роль генетических факторов в формировании мезиального прикуса / А.И. Мирза, А.М. Зволинская, А.В. Коблянская // Современная стоматология. – 2004. - №3. - С. 133-136.
24. Smith R.J. Problems and methods in research on the genetics of dental occlusion / Smith R.J., Bailit H.L. // Angle Orthodontics.- 1977; 47:65-77.
25. Hoffendahl. Систематическая классификация челюстных форм и положения зубов. Одонтологическое обозрение. – 1914, № 9-10. – С. 880.
26. Emrich R.E. Prevalence of Class I, Class II, epidemiological study / Emrich R.E., Brodie A.G., Blayney // J. Dent Res.- 1965; 44: 947-53.
27. Staudt C.B. Different skeletal types underlying Class III malocclusion in random population / Staudt C.B., Kiliaridis S. // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. - 2009; 136:715-21.
28. Yamaguchi T. Genome-wide linkage analysis of mandibular prognathism in Korean and Japanese patients / Yamaguchi T., Park S.B., Narita A. // J. Dent. Res.- 2005. - Vol. 84, No.3.- P. 255-259, ISSN 0022-0345.
29. Evidence of linkage in a Hispanic cohort with a class III dentofacial phenotype / Frazier-Bowers S., Rincon-Rodriguez R., Zhou J. [et al.] // J. Dent. Res. - 2009.- Vol.88 (1): 56–60.
30. Pei M. Enhancing and maintaining chondrogenesis of synovial fibroblasts by cartilage extracellular matrix protein matrilins / Pei M., Luo J., Chen Q.// Osteoarthritis Cartilage. - 2008; 6: 1110-1117.
31. Quantitative trait loci on chromosomes 10 and 11 influencing mandible size of SMXA RI mouse strains / [Dohmoto A., Shimizu K., Asada Y., Maeda T.] // J. Dent. Res. - 2002; 81: 501–4.
32. Xue F. Identification of SNP markers on 1p36 and association analysis of EPB41 with mandibular prognathism in a Chinese population / Xue F., Wong R., Rabie A.B. // Arch. Oral. Biol. - 2010. - Vol. 55(11): 867–872.
33. Branchial HOX gene expression and human craniofacial development / Vieille-Grosjean I., Hunt P., Gulisano M. [et al.] // Dev. Biol. - 1997; 183: 49–60.
34. Reduced amounts of cartilage collagen fibrils and growth plate anomalies in transgenic mice harboring a glycine-to-cysteine mutation in the mouse type II procollagen alpha 1-chain gene / Garofalo S., Vuorio E., Metsaranta M. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1991; 88: 9648–52.
35. Simmons K.E. Growth hormone and craniofacial changes: preliminary data from studies in Turner's syndrome / K.E. Simmons // Pediatrics.- 1999. - Vol. 104, No.4, pp. 1021-1024, ISSN 0031-4005.
36. Funatsu M. Effects of growth hormone on craniofacial growth / Funatsu M., Sato K., Mitani H.// Angle Orthod.- 2006. - Vol. 76, No. 6, pp. 970–977, ISSN 0003-3219.
37. Tomoyasu Y. Recent Advances in the Genetics of Orthodontics. Principles in Contemporary Orthodontics / Tomoyasu Y., Yamaguchi T., Maki K.; Dr. Silvano Naretto (Ed.), (2011). ISBN: 978-953-307-687-4. 569-584.

**Стаття надійшла  
9.02.2016 р.**

#### Резюме

Представлений огляд даних спеціальної літератури про роль генів і навколишнього середовища в розвитку прогенічних форм прикусу.

**Ключові слова:** гени, навколишнє середовище, прогенічні форми прикусу.

#### Резюме

Представлены данные специальной литературы о роли генов и внешней среды в развитии прогенических форм прикуса.

**Ключевые слова:** гены, внешняя среда, прогенические формы прикуса.

UDC 616.716.8 – 007.61:575.113:502

**K.V. Storozhenko**

## THE ROLE OF GENES AND ENVIRONMENT IN THE DEVELOPMENT OF PROGENIC FORMS OF BITE (REVIEW)

A.A. Bogomolets National Medical University

#### Summary

The development of dental-maxilla apparatus, as well as the development of other organs, is influenced by two main groups of factors: internal (genotype) - this factor seeks to realize inherent in the development programme of the authority with the smallest possible number of deviations, depending on various extraneous influences, and external factors - physiological and pathogenic. These factors are aimed at changing body that grows in accordance with the external conditions. The effect of physiological factors wearing corrective, guiding character, and the action of pathogen - deforming, destructive. The interaction of these two groups determines the final outcome is a phenotype [1-3].

Genetic and environmental factors play an important role in the etiology of malocclusion, while the final phenotypic expression is the result of the influence of both these factors, the undeniable proof is a genetic influence on the majority of dental and occlusal variations [4].

Merging into one group of physiological and pathogenic factors is due to the fact that clear boundaries between them often do not exist. Depending on individual sensitivity to specific factors, and quantitative characteristics of its physiological role can be transformed into pathogenic. The groups of external factors capable of car-

rying out physiological or pathological effect on the development of dentoalveolar apparatus can be summarized as follows: functional factors (poor oral pathology of muscles of the maxillofacial region), the impact of various diseases (rickets, etc.), environmental and external influences. Almost always there are several factors that determine each other and thus connected into a single pathogenetic chain. Typical malocclusions are a typical example of the interaction of hereditary factors and the influence of environmental factors [5, 1, 2, 6].

In this respect, a clear example of progenic forms occlusion. Occurrence is divided into acquired and congenital. The latter, in turn, are divided into hereditary and non-hereditary. Almost 17-21% of all registered anomalies of the jaw complex are genetically were determined, others can be considered acquired [7]. Hereditary malocclusion is observed in several generations, with "transmitted" complete or partial syndrome of characteristics. Congenital not hereditary progeny, according to many scientists, arise as a result of mechanical factors, in particular in the embryonic period of development, abnormal position of the fetus, during birth, toxoplasmosis, etc.

Today, there are numerous molecular-genetic studies to find possible candidate genes involved in the formation progenic forms of occlusion. Progress in molecular biology, as emphasized by the authors, has allowed the recognition of different genes involved in the growth of the lower jaw. A large number of genes described as key regulatory factors contributing to the growth of condyle (articular head) under the action of mechanical stress, and these genes may play an important role in the development of "Class III" malocclusion. Recent genetic studies using analysis of coupling and associative studies have extended the range of genes responsible for the formation of "Class III" malocclusion. Recent studies have reported that genes that encode specific growth factors or other signaling molecules are involved in condylar growth under mechanical strain. These genes, which include Indian hedgehog homolog (IHH), parathyroid-hormone like hormone (PTH1H), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and vascular endothelial growth factor (VEGF), and variations in their levels of expression play an important role in the etiology of "Class III" malocclusion.

The polygenic nature of inheritance, to search for new candidate genes, leads to use modern molecular genetic technologies, in particular GWAS (Genome-Wide Association Study) for genome wide Association studies, which is a new and very powerful tool that scientists beginning to use for identify a genetic contribution to the phenotype [6].

Thus, the "Class III" malocclusion is the result of several factors interacting in morphogenetic period of development of the lower jaw, and you can adjust some of these factors in childhood. Based on this, provides a better understanding of the genetic changes, which in some way lead to the phenotype of Class III that requires the need to develop new strategies for the prevention of this condition. Such approaches will allow the doctor to choose early and timely oral and maxillofacial and orthodontic treatment aimed at preventing the development of "Class III" malocclusion. Therefore, further research in this direction remain very relevant.

**Keywords:** genes, environment, progenic forms of bite.